

⑨ 日本国特許庁 (JP)
⑩ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開
昭59—46244

⑫ Int. Cl.³
C 07 C 83/10
C 07 D 207/333
207/337
233/64
233/95
277/30
333/24

識別記号

庁内整理番号
7118—4H
7242—4C
7242—4C
7133—4C
7133—4C
7330—4C
8214—4C

⑬ 公開 昭和59年(1984)3月15日

発明の数 2
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑭ ヒドロキサム酸誘導体およびその製造法

⑯ 発明者 陸門元生

⑰ 特 願 昭57—157049

⑱ 出 願 昭57(1982)9月9日

⑲ 発明者 大村智
東京都世田谷区瀬田5丁目12番
地7

船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内

⑳ 出 願 人 日産化学工業株式会社
東京都千代田区神田錦町3丁目
7番地1

明 細 書

1. 発明の名称

ヒドロキサム酸誘導体およびその製造法

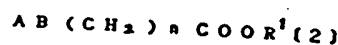
2. 特許請求の範囲

(1) 一般式 (1)



(式中、AはRX_mを示し(ここでRはフェニル基、ピロリル基、チエニル基、イミダゾリル基およびチアゾリル基を示し、Xはハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基およびニトロ基を示し、mは0、1または2を示し、m個のXは同一または異なることができる。)、Bは—CHOH—、—CH—、—O—および—CO—を示し、nは2~10の整数を示す。)で表されるヒドロキサム酸誘導体。

(2) 一般式 (2)



(式中、AはRX_mを示し(ここでRはフェニル基、ピロリル基、チエニル基、イミダゾリル基およびチアゾリル基を示し、Xはハロゲン原子、

低級アルキル基、低級アルコキシ基およびニトロ基を示し、mは0、1または2を示し、m個のXは同一または異なることができる。)、Bは—CHOH—、—CH—、—O—および—CO—を示し、nは2~10の整数を示し、R¹は低級アルキル基を示す。)で表されるカルボン酸エステルとヒドロキシアミンとを反応させることを特徴とする一般式 (1)



(式中、AはRX_mを示し(ここでRはフェニル基、ピロリル基、チエニル基、イミダゾリル基およびチアゾリル基を示し、Xはハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基およびニトロ基を示し、mは0、1または2を示し、m個のXは同一または異なることができる。)、Bは—CHOH—、—CH—、—O—および—CO—を示し、nは2~10の整数を示す。)

で表されるヒドロキサム酸誘導体の製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は一般式 (1)



(式中、AはRX_mを示し(ここでRはフェニル基、ピロリル基、チエニル基、イミダゾリル基およびチアゾリル基を示し、Xはハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基およびニトロ基を示し、mは0、1または2を示し、m個のXは同一または異なることができる。)、Bは-CHOH-、-CH₂-、-O-および-CO-を示し、nは2~10の整数を示す。)

で表されるヒドロキチン酸誘導体およびその製造法に関する。

本発明によれば一般式(1)で表されるヒドロキチン酸誘導体は一般式(2)



(式中、AはRX_mを示し(ここでRはフェニル基、ピロリル基、チエニル基、イミダゾリル基およびチアゾリル基を示し、Xはハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基およびニトロ基を示し、mは0、1または2を示し、m個のXは同一または異なることができる。)、Bは-C

HOH-、-CH₂-、-O-および-CO-を示し、nは2~10の整数を示し、R¹は低級アルキル基を示す。)で表されるカルボン酸エステルとヒドロキシアミンとを反応させることにより製造することができる。

さらに詳しくは、有機溶媒中でヒドロキシアミン塩をアルカリで処理したあと、一般式(2)で表されるカルボン酸エステルを加え、攪拌下、室温で30分乃至3時間反応させる。ヒドロキシアミンの塩としては、例えば塩酸塩が好ましく、有機溶媒としてはとくに限定されないが低級アルコール、例えばエタノールが好ましく、アルカリとしては金属アルカリ、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメチラートなどがよい。使用するヒドロキシアミン塩酸塩はカルボン酸エステルに対して1乃至3倍当量、アルカリの量はカルボン酸エステルに対して2乃至6倍当量が好ましい。反応終了後目的物であるヒドロキチン酸誘導体を単離するには、副生した無機物を除去したあと溶媒を減圧留去し、冷水を加えて攪拌

しながら希塩酸でpH4~4.5に調整し、目的化合物を酢酸エチル、クロロホルム、塩化メチレンなどの通常の有機溶媒で抽出するか、又は結晶が析出する場合にはろ別することによって容易に得ることができる。本発明化合物であるヒドロキチン酸誘導体は強酸性条件下、又は加熱条件下で不安定であるので反応及び後処理操作は、温度は10℃以下で、pHは4以上の条件下で行うことが好ましい。

本発明の一般式(1)で表されるヒドロキチン酸誘導体は抗菌剤、例えばトリコメナス剤として、又、抗菌剤の中継体として価値がある。

本発明に係るヒドロキチン酸誘導体としては第1表に示す化合物が挙げられるが本発明はこれらによって限定されるものではない。

—M1A—

式: $AB(CH_2)_nCONHOH$ において

A	B	n
フェニル	CO	2
"	"	3
"	"	5
"	"	8
4-クロロフェニル	"	4
3-ブロモフェニル	"	6
3-メトキシフェニル	"	4
2-エチルフェニル	"	5
3-ニトロフェニル	"	7
2, 4-ジクロロフェニル	"	5
2, 4-ジメトキシフェニル	"	5
2-チエニル	"	6
2-(5-クロロチエニル)	"	4

A	B	n
2-(5-メチルチエール)	CO	5
2-(5-メチルチエール)	"	7
2-(5-メチルピリール)	"	5
5-イミダゾール	"	8
5-(2-メチルイミダゾール)	"	5
フェニル	CHOH	2
"	"	3
"	"	4
"	"	5
"	"	6
"	"	7
"	"	8
"	"	9
"	"	10
4-クロロフェニル	"	4
4-ブロモフェニル	"	6
4-フルオロフェニル	"	5

A	B	n
3-メチルチエール	CHOH	4
4-メチルチエール	"	5
4-メチルフェニル	"	6
3-エトキシフェニル	"	7
4-ジメチルアミノフェニル	"	5
"	"	6
3,4-ジクロロフェニル	"	4
4-クロロ-2-メチルフェニル	"	3
4-クロロ-2-エトキシフェニル	"	5
2-チエール	"	8
2-(5-クロロチエール)	"	4
2-(5-メチルチエール)	"	5
2-ピリール	"	7
1-ピリール	"	5
2-(5-メチルピリール)	"	5
5-イミダゾール	"	8
5-(2-メチルイミダゾール)	"	5

A	B	n
5-(2-クロロイミダゾール)	CHOH	6
5-(2-ニトロイミダゾール)	"	5
フェニル	O	2
フェニル	"	3
"	"	5
"	"	8
"	"	9
4-クロロフェニル	"	5
2-ブロモフェニル	"	4
3-メチルチエール	"	7
4-エトキシフェニル	"	6
3,4-ジクロロフェニル	"	3
2,4-ジメチルチエール	"	5
4-クロロ-2-メチルフェニル	"	6
4-(2-メチル-5-ニトロイミダゾール)	"	5
5-(2-メチルイミダゾール)	"	3
"	"	8

A	B	n
フェニル	CH ₂	2
4-クロロフェニル	"	4
"	"	6
4-ニトロフェニル	"	5
4-エトキシフェニル	"	9
4-ジメチルアミノフェニル	"	8
2,4-ジクロロフェニル	"	4
2-(5-メチルチエール)	"	4
2-チエール	"	7
2-(5-エチルチエール)	"	4
1-ピリール	"	5
1-(5-メチルピリール)	"	4
2-(1-メチルピリール)	"	6
1-(2-メチル-5-エトキシフェニル)	"	2
"	"	4
1-(2-メチルイミダゾール)	"	4
1-イミダゾール	"	7
"	"	9
"	"	10

つぎに、本発明化合物について実施例を挙げてさらに詳細に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

実施例1

7-(4-ジメチルアミノフェニル)
-7-オキソヘプタノヒドロキサム酸
エタノール20ml中にヒドロキシアミン塩酸塩0.3gを懸濁し、室温で3~5℃にて激しく攪拌しながらナトリウムメタレート0.48gを加えた。1時間攪拌後、7-(4-ジメチルアミノフェニル)-7-オキソヘプタン酸エチル0.43gを加えて室温にて2時間攪拌した。つぎにエタノールを大部分留去してから酢酸エチル、冷水をそれぞれ30mlずつ加えて激しく攪拌した。有機層を除去し水層を希硫酸でpH4~4.5に調整すると白濁した。白濁した液に酢酸エチル50mlを加えて激しく攪拌した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶液を留去し乾燥して無色の粘りゅうな液体150mgを得た。

¹HMR (DMSO-d₆) : δ
1.30 (m, 6H), 1.83 (t, 2H)
3.31 (broad s, 2H) 4.40 (t, 1H)
7.29 (s, 4H)
IR (KBr disk) : 3350, 1655 cm⁻¹

実施例4

5-フェニル-5-ヒドロキシ
フェニルバレロヒドロキサム酸
白色結晶, mp 57~59℃
NMR (DMSO-d₆) : δ
1.45 (m, 4H), 3.20 (broad s, 2H)
4.40 (t, 1H), 7.20 (s, 5H)
IR (KBr disk) : 3450, 2830, 1615 cm⁻¹
Mass : m/z 209 (M⁺)

実施例5

6-フェニル-6-ヒドロキシ
ヘキサノヒドロキサム酸
無色粘りゅう液
NMR (DMSO-d₆) : δ
1.47 (m, 6H), 1.85 (t, 2H)

NMR (CDCl₃) : δ
1.30 (m, 6H), 2.20 (t, 2H)
2.97 (t, 2H), 2.69 (s, 6H)
7.05, 7.30 (dd, 4H)
7.65 (broad s, 2H)

IR (neat) : 3220, 1655 cm⁻¹
Mass : m/z 278 (M⁺)

実施例1と同様にして、実施例2~16のヒドロキサム酸誘導体を得た。

実施例2

7-フェニル-7-オキソヘプタノ
ヒドロキサム酸
無色粘りゅう液
IR (neat) : 1685, 1645 cm⁻¹
Mass : m/z 235 (M⁺)
175 (M⁺-CONHNH)

実施例3

6-(4-クロロフェニル)-6-
ヒドロキシヘキサノヒドロキサム酸
白色結晶, mp 118~119℃

3.42 (broad s, 2H)
4.38 (t, 1H) 7.18 (s, 5H)
IR (neat) : 3250, 1640 cm⁻¹
Mass : m/z 223 (M⁺)

実施例6

7-フェニル-6-ヒドロキシ
ヘプタノヒドロキサム酸
白色結晶 mp 95~96℃
NMR (CDCl₃) : δ
1.40~1.95 (m, 8H) 2.24 (t, 2H)
4.78 (t, 1H) 7.40 (s, 5H)
IR (KBr disk) : 3200, 1625 cm⁻¹
Mass : m/z 237 (M⁺)

実施例7

8-フェニル-8-ヒドロキシ
オクタノヒドロキサム酸
白色結晶 mp 66~67℃
NMR (DMSO-d₆) : δ
1.30 (m, 10H) 2.05 (t, 2H)
4.55 (t, 1H) 7.25 (s, 5H)

I R (KBr disk) : 3240, 1682 cm^{-1}

Mass : m/z 251 (M^+)

実施例 8

10-フェニル-10-ヒドロキシ
デカノヒドロキサン酸

淡黄色油

NMR (DMSO- d_6) : δ

1.27 (m, 12H) 2.0 (t, 2H)

4.52 (t, 2H) 7.26 (s, 5H)

I R (neat) : 3245, 1643 cm^{-1}

Mass : m/z 279 (M^+)

実施例 9

7-(4-メトキシフェニル)-7
-ヒドロキシヘプタノヒドロキサン酸

淡黄色油

NMR (CDCl_3) : δ

1.37 (m, 8H) 3.73 (s, 3H)

4.52 (t, 1H) 5.80, 7.23 (dd, 4H)

I R (neat) : 3450, 1645 cm^{-1}

Mass : m/z 253 (M^+)

実施例 12

7-(5-メチルテトラヒドロ
-ヒドロキシヘプタノヒドロキサン酸

淡黄色油

NMR (DMSO- d_6) : δ

1.2 (m, 6H) 1.90 (t, 2H)

3.45 (s, 2H) 7.30 (s, 2H)

I R (neat) : 3300, 1640 cm^{-1}

Mass : m/z 257 (M^+)

実施例 13

6-フェノキシヘキサノヒドロキサン酸

白色結晶 mp 69~70.5℃

NMR (DMSO- d_6) : δ

1.56 (m, 6H) 2.0 (t, 2H)

3.40 (s, 1H) 3.94 (t, 2H)

6.95~7.31 (m, 5H)

I R (KBr disk) : 3150, 1650, 1241 cm^{-1}

Mass : m/z 223 (M^+)

実施例 10

7-(4-ジメチルアミノフェニル)

-7-ヒドロキシヘプタノヒドロ
キサン酸

褐色液体

NMR (DMSO- d_6) : δ

1.46 (m, 6H) 2.63 (s, 6H)

4.87 (t, 1H) 7.20 (broad s, 4H)

I R (neat) : 3200, 1640 cm^{-1}

Mass : m/z 293 (M^+)

実施例 11

6-(3-メトキシフェニル)-6
-ヒドロキシヘキサノヒドロキサン酸

褐色液体

NMR (DMSO- d_6) : δ

3.75 (m, 3H) 4.78 (broad s, 2H)

6.53~7.20 (m, 4H)

I R (neat) : 3340, 1650 cm^{-1}

Mass : m/z 253 (M^+) ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$)

実施例 14

4-クロロフェニルヘキサノ
ヒドロキサン酸

淡黄色結晶性油

NMR (DMSO- d_6) : δ

1.32 (m, 6H) 1.90 (t, 2H)

2.50 (m, 2H) 7.20 (s, 4H)

I R (neat) : 1645 cm^{-1}

Mass : m/z 241 (M^+)

実施例 15

4-(2-メチル-5-ニトロイミダ
ゾリル)ブチロヒドロキサン酸

白色結晶 mp 194.5~196℃

NMR (DMSO- d_6) : δ

1.97 (m, 2H) 2.22 (s, 3H)

3.17 (broad s, 1H), 3.76 (t, 2H)

8.15 (s, 1H) 8.59 (broad s, 1H)

I R (KBr disk) : 3210, 1640, 1540 cm^{-1}

実施例 16

6-(2-メチル-5-ニトロイミダ
ゾリル)ヘキサノヒドロキサム酸

赤褐色油

NMR (DMSO-d₆) : δ

2.23 (s, 3H) 2.22 (t, 2H)

3.03 (t, 2H) 7.10 (s, 1H)

8.10 (broad s, 1H)

IR (KBr disk) : 1620cm⁻¹

Mass : m/z 256 (M⁺)

特許出願人 日産化学工業株式会社